

# Aproximacions terapèutiques pel tractament de la lesió medul·lar

Anna Cabrera Navarro

Grau de Ciències Biomèdiques – Treball de final de grau 2018-19

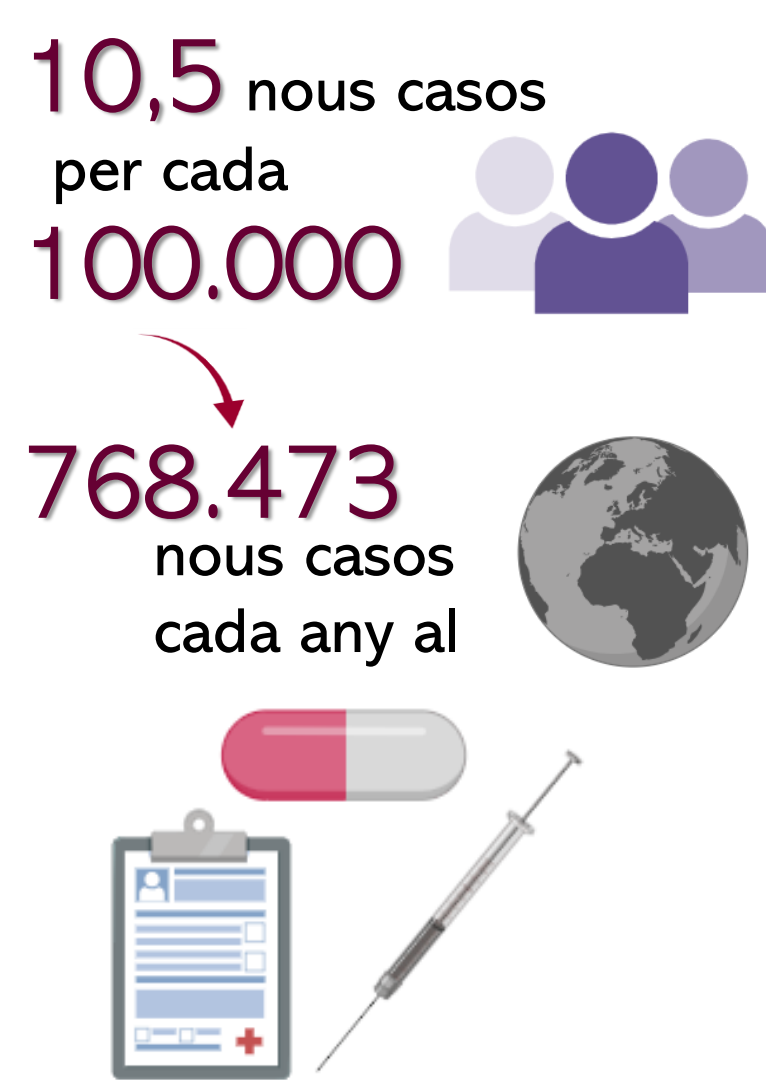
**UAB** Universitat Autònoma de Barcelona

## INTRODUCCIÓ

La lesió medul·lar és una causa major de **discapacitat física** considerada, fins al moment, **incurable**. Això fa que persisteixi durant tota la vida del pacient i comporti:

- Implicacions **físiques, psicosocials i vocacionals**.
- Mortalitat i morbiditat.
- Grans **despeses sanitàries**.

La incidència és elevada i afecta persones joves, essent les causes principals accidents de trànsit i caigudes. Per això és important dissenyar aproximacions que puguin aconseguir una cura definitiva o oferir una millora significativa i, en aquest sentit, s'estan estudiant actualment **teràpies cel·lulars**, noves **teràpies farmacològiques i no farmacològiques**, i aproximacions **combinades**.



## OBJECTIUS

- Descripció de la fisiopatologia de les lesions medul·lars i la seva cronificació.
- Anàlisi de les aproximacions terapèutiques actuals i experimentals:
  - Teràpies convencionals i teràpies noves: farmacològiques i no farmacològiques.
  - **Teràpies cel·lulars i estratègies combinades**.
- Recull dels assajos clínics més rellevants.

## MATERIAL I MÈTODES

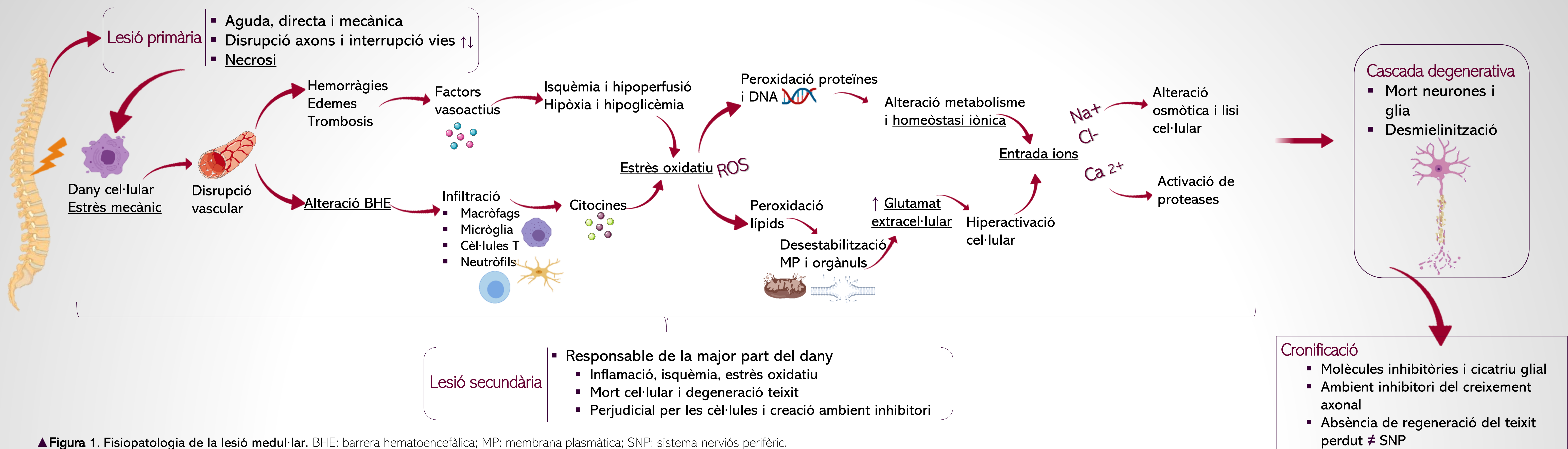
Aquest treball s'ha elaborat mitjançant una revisió bibliogràfica d'articles relacionats amb el camp de la teràpia per a les lesions medul·lars.

En el procés d'elaboració s'han utilitzat fonamentalment eines digitals:

- Base de dades **PubMed** del NCBI → Revisió bibliogràfica
- **Smart Servier Medical Art** i **Biorender** → Elaboració de les figures



## FISIOPATOLOGIA



▲ Figura 1. Fisiopatologia de la lesió medul·lar. BHE: barrera hematoencefàlica; MP: membrana plasmàtica; SNP: sistema nerviós perifèric.

## APROXIMACIONS TERAPÈUTIQUES

### TERÀPIES

#### CONVENCIONALS

- Immobilització
- Descompressió quirúrgica
- Control hemodinàmic
- Metilprednisolona
- Rehabilitació

Reducir abast lesió secundària. Sense millores funcionals

### TERÀPIES

#### FARMACOLÒGIQUES

- Riluzola
- Magnesí i gacilidina
- Minociclina
- FGF, G-CSF, HGF
- Cetrina
- Condroïtinasa
- Salidroside

Neuro-protectores i neuro-regeneratives

### TERÀPIES

#### NO FARMACOLÒGIQUES

- Hipotèrmia terapèutica
- Drenatge de LCR
- Estimulació de la medul·la espinal
- Hipòxia aguda intermitent
- Estimulació transcranial
- Exoesquelets

Fisiològiques, generalment complementàries

Taula 1. Assajos clínics en curs o completats, segons dades de maig del 2019.

## ASSAJOS CLÍNICS

Teràpia	Nombre d'assajos	Teràpia	Nombre d'assajos
NSPC	4	iPSC	-
MSC	20	Combinades	6
SC	1		
OEC	1		
OPC	1 (ESC)		
ESC	1 (OPC)		

U.S. National Library of Medicine  
**ClinicalTrials.gov**



NSPC: cèl·lules mare i progenitores neurals; MSC: cèl·lules mare mesenquimals; SC: cèl·lules de Schwann; OEC: cèl·lules olfactòries envoltants; OPC: cèl·lules progenitores d'oligodendròcits; ESC: cèl·lules mare embrionàries; iPSC: cèl·lules mare pluripotents induïdes.

## REFERÈNCIES:

Ahuja CS, Nouri S, Tetreault L, Wilson J, Kwon B, Harrop J, et al. Traumatic spinal cord injury – repair and regeneration. *Neurosurgery*. 2017;80(3S):S9-S22.  
Badner A, Siddiqui AM, Fehlings MG. Spinal cord injuries: how could cell therapy help? *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(5):529-541.

### TERÀPIES

#### CEL·LULARS

##### Cèl·lules mare i progenitores neurals

- Diferenciació i reemplaçament teixit neural perdut
- Producció factors neurotròfics
- Remielinització i immunomodulació

##### Cèl·lules olfactòries envoltants

- Factors neurotròfics i matriu extracel·lular
- Fagocitosis restes cel·lulars
- Regulació cicatriu glial i creació d'ambient permissiu

##### Cèl·lules mare mesenquimals

- Modulació inflamació local
- Angiogènica, pro-inflamatori.
- Factors tròfics i efecte bastida
- Capacitat de diferenciació

##### Cèl·lules progenitores d'oligodendròcits

- Diferenciació a oligodendròcits madurs
- Mielinització
- Supressió inflamació i factors tròfics

##### Cèl·lules de Schwann

- Remielinització i reducció de la cavitat
- Factors de supervivència i regeneració
- Guia dels axons i formació de ponts físics

##### Cèl·lules mare embrionàries i pluripotents induïdes

- Generació NSPC, OPC, neurones, oligodendròcits i altres
- Factors que limiten dany
- iPS autòlogues i sense consideracions ètiques

Protecció i substitució de cèl·lules perdudes

### ESTRATÈGIES COMBINADES

- **Cotrasplantament de diferents poblacions cel·lulars.**
  - Sinèrgia: ambient favorable i substitució cel·lular.
- **Cèl·lules + suport tròfic.**
  - Increment del creixement axonal, la diferenciació cel·lular i la plasticitat.
- **Cèl·lules + estratègies neuroprotectores.**
  - Ambient favorable per supervivència i eficàcia.

- **Cèl·lules + biomaterials.**
  - Protecció de les cèl·lules i suport per al creixement.
- **Cèl·lules + rehabilitació.**
  - Factors neurotròfics i plasticitat.
- **Cèl·lules + estimulació elèctrica.**
  - Connexions funcionals.

(...)

Milloren els efectes de les teràpies individuals

## CONCLUSIONS

- Les **teràpies cel·lulars** poden adquirir diversos rols que poden ser beneficiosos per al tractament de les característiques de la lesió medul·lar, on hi ha múltiples vies implicades.
- **No obstant**, presenten limitacions de cara a la seva aplicació clínica en via, forma i temps d'administració, dosis, supervivència i seguretat, i **els resultats** dels assajos clínics són modestos i diversos.
- **De cara al futur**, per tant, la investigació ha d'anar dirigida a la millora de les teràpies cel·lulars existents, i a la recerca i desenvolupament de teràpies combinades, que permetran maximitzar els efectes de les teràpies cel·lulars individuals.